

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

ANNÉE SCOLAIRE 1952-1953 — N° 16

Essais sur la Toxicité du Gammexane en Aérosols

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JANVIER 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

par

Claude JACQUEMET

Né le 12 Février 1929 à VERSAILLEUX (Ain)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

1953



Digitized by the Internet Archive
in 2026

ESSAIS SUR LA TOXICITÉ
DU GAMMEXANE EN AEROSOLS

ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

Directeur M. JUNG.
Professeurs honoraires.. MM. BASSET.
DOUVILLE.

PROFESSEURS

Physique, Chimie et Toxicologie, Pharmacie	MM. TAPERNOUX
Anatomie descriptive des animaux domestiques, Téra- tologie	TAGAND.
Physiologie, Thérapeutique générale, Matière médi- cale	JUNG.
Histologie et Embryologie, Anatomie pathologique, Inspection des viandes	LUCAM.
Parasitologie et maladies parasitaires, Zoologie appli- quée, Botanique, Clinique des maladies parasitaires.	EUZEBY.
Pathologie médicale des Equidés et des Carnassiers, Séméiologie et Propédeutique, Jurisprudence vété- rinaire, Médecine légale, Clinique médicale	BRION.
Pathologie chirurgicale, Séméiologie, Médecine opé- ratoire et ferrure, Clinique chirurgicale	COLLET.
Pathologie bovine, ovine, porcine, caprine, Maladies des oiseaux de basse-cour, Séméiologie, Médecine opératoire, Obstétrique, Cliniques spéciales	CUNY.
Maladies microbiennes, Police sanitaire, Microbiologie et Pathologie générale, Clinique spéciale	GORET.
Zootecnie et appréciation des animaux domestiques, Aliments du bétail, Agronomie et Hygiène des ani- maux, Economie rurale	JEAN-BLAIN.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. BARONE, Agrégé, FERRANDO, Agrégé, BERTRAND, Agrégé,
JOUBERT, Agrégé, MAGAT, BOST, COULON, FERNEY, M. FLACHAT

ASSISTANTS

MM. COTTEREAU, VALENTIN

MEMBRES DU JURY

MM. JOSSERAND, Président ; COLLET, EUZEBY, Assesseurs

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation ni improbation.

Essais sur la Toxicité du Gammexane en Aérosols

THÈSE

PRÉSENTÉE

A LA FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE LYON

ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 30 JANVIER 1953

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR VÉTÉRINAIRE

par

Claude JACQUEMET

Né le 12 Février 1929 à VERSAILLEUX (Ain)



IMPRIMERIE DES BEAUX-ARTS
CAMILLE ANNEQUIN, 19, RUE ROUX-SOIGNAT, LYON

—
1953



A LA MÉMOIRE DE MES GRANDS-PARENTS

Dieu a exaucé leur vœu.

A MES PARENTS

Faible témoignage de ma reconnaissance et de
toute mon affection.

A MES FRÈRES

MEIS ET AMICIS

A Monsieur le Professeur JOSSERAND

Professeur à la Faculté de Médecine de Lyon

Qui nous a fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre Jury de Thèse.

Hommage respectueux.

A Monsieur le Professeur COLLET

Professeur de Clinique chirurgicale
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Pour la bienveillance et le dévouement dont il
a toujours fait preuve à notre égard.

Hommage de notre respectueuse gratitude.

A Monsieur le Professeur EUZEBY

Professeur de Parasitologie
à l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon

Que nous remercions d'avoir bien voulu faire
partie de notre Jury de Thèse.

Hommage respectueux.

A TOUS NOS MAITRES
DE L'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE DE LYON

AVANT-PROPOS

Au terme de travaux réalisés au laboratoire de Pathologie Chirurgicale de l'Ecole Nationale Vétérinaire de Lyon sous les directives bienveillantes de M. le Professeur Collet, nous ne saurions entreprendre cet ouvrage sans venir exprimer, à notre Maître notre profonde reconnaissance pour les conseils qu'il nous a prodigués et l'intérêt qu'il a porté à nos modestes travaux.

Nos remerciements s'adresseront également à M. Aguetant et à M. Confino qui ont mis à notre disposition le matériel d'étude nécessaire, et en dépit de difficultés techniques sérieuses, nous ont permis de mener à bien nos recherches.

INTRODUCTION

Le recul du temps seul permet bien souvent de juger de l'importance et de la portée d'une découverte scientifique. Plus d'un siècle après que Faraday ait découvert l'hexachlorocyclohexane, corps qui s'est avéré au cours des dix dernières années comme l'un des parasitocides les plus actifs et les plus polyvalents, délaissant les sentiers parfois arides de la chimie pour ceux toujours mouvants de la biologie, nous venons en biologistes apporter une pierre à cet édifice scientifique en tournant une nouvelle page du chapitre de la toxicité.

Après les études toxicologiques poursuivies sous l'égide du Professeur Collet, par Raboutot puis Theoleyre (1947) utilisant la voie digestive, de Rogier (1949) par injection intra-péritonéale, nous nous proposons, suivant en cela les progrès de la technique, de rechercher la toxicité du gamma hexachlorocyclohexane par la voie transpulmonaire en utilisant un procédé qui depuis cinq ans connaît une vogue exceptionnelle dans de nombreux domaines et surtout dans le domaine médical et qui a trouvé sa consécration au Congrès de Thérapeutique de Paris, 1946, dont il servit de thème : nous avons ainsi utilisé des aérosols d'isomère gamma de l'hexachlorocyclohexane ou gammexane — encore appelé lindane pour déterminer la toxicité transpulmonaire de cet isomère qui a le privilège d'être le plus actif mais aussi le plus toxique.

DES AÉROSOLS

Sales-Girons, en introduisant dans la médecine en 1856 la méthode de la pulvérisation artificielle des médicaments, avait inauguré une ère nouvelle et l'on conçoit aujourd'hui son enthousiasme : « Si jamais, s'écria-t-il, on trouve un remède contre les maladies de poitrine, c'est par les voies respiratoires qu'il devra pénétrer dans l'organisme du malade. » Et il affirme que tout médicament dissous peut être introduit dans l'organisme par la voie pulmonaire.

Sales-Girons eut ses détracteurs mais eut aussi ses partisans : l'idée fit son chemin et elle trouva dans les stations thermales un vaste champ de réalisations. Aujourd'hui pulvérisations, brouillards, micro-brouillards et enfin aérosols viennent combler les vœux de cet illustre précurseur.

Les aérosols, les derniers nés de la technique, connaissent actuellement une vogue sans cesse croissante et en moins de dix ans l'aérosolthérapie a connu un essor exceptionnel : peu de méthodes de traitement se sont développées aussi rapidement et ont été appliquées sur une aussi vaste échelle.

DÉFINITIONS ET PROPRIÉTÉS DES AÉROSOLS

I. — DÉFINITIONS

Sous le nom d'aérosols les physiciens ont d'abord désigné les suspensions dans l'air de particules microscopiques, solides ou liquides, par analogie aux suspensions colloïdales liquides — hydrosols — dont elles possèdent quelques-unes des propriétés. Les aérosols peuvent donc être assimilés à de véritables systèmes colloïdaux dont la phase dispersée est un liquide et la phase dispersante un gaz. Les particules ainsi dispersées sont suffisamment ténues pour pouvoir échapper pratiquement à l'action de la pesanteur.

Ainsi les aérosols sont constitués par l'ultradispersion dans un véhicule gazeux de très fines particules liquides. Cette ultradispersion va conférer à ces micro-brouillards des propriétés physiques, chimiques voire biologiques particulières et dont la mise en évidence a été le point de départ d'une voie nouvelle pour la thérapeutique : l'aérosolthérapie.

II: — PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES

L'étude de ces propriétés va nous révéler la nature même des aérosols.

A) Propriétés physiques.

Les aérosols étant constitués par l'ultradispersion dans un véhicule gazeux de très fines particules liquides échappant ainsi pratiquement à l'action de la pesanteur, il en découle des propriétés

physiques inhérentes à cet état de micro-brouillard. Cette étude permet de mettre en évidence certaines données intéressantes du point de vue de la production et de l'utilisation des aérosols, et de déterminer quelques constantes physiques dont dépendra la stabilité du micro-brouillard.

1. Taille des particules.

Cette détermination a retenu l'attention de tous ceux qui ont étudié les aérosols : de nombreuses techniques ont été envisagées mais aucune n'est réellement satisfaisante. Il est possible d'obtenir une approximation suffisante dans la mesure de ce diamètre en utilisant la loi de Stokes qui relie la vitesse limite de chute V de la particule, à son rayon r , à sa densité d_1 , à la densité d_2 du fluide dans lequel cette particule tombe, à l'accélération g de la pesanteur, à la viscosité n du fluide. Cette loi s'exprime par la formule suivante :

$$V = \frac{2}{9} r^2 \frac{(d_1 - d_2)}{n} g.$$

qui permet d'obtenir la valeur du rayon r :

$$r = \sqrt{\frac{9 n V}{2 (d_1 - d_2) g}}$$

à condition que r soit relativement grand par rapport au libre parcours des molécules du gaz dispersant.

2. Siccité.

Les gouttelettes microscopiques constituant la phase dispersée ne sont plus mouillantes ni mouillables. C'est une des caractéristiques fondamentales des aérosols. Ce phénomène est dû à la tension superficielle des particules. Conformément à la formule de Laplace la tension superficielle augmente lorsque le rayon diminue. Cet état de siccité est ainsi fonction du diamètre des particules et sert de critère pour séparer le véritable aérosol de ce que nous appellerons les micro-brouillards dont les particules demeurent mouillantes et mouillables. Pour Barthe, cette propriété est le propre des particules d'un diamètre inférieur à 5μ . Cette distinction revêt une importance capitale dans les applications cliniques des aérosols.

3. Charges électriques.

Les particules atomisées possèdent une charge électrique qui doit son origine soit au mode même de formation de l'aérosol soit à une action ionisante. Placées dans un champ électrique elles en subissent l'action et se déplaceront. Cette propriété a été mise à profit dans certaines méthodes de dosage.

4. Mouvement brownien.

Les aérosols sont animés de mouvements browniens dus au choc des particules d'air. Ces mouvements sont d'autant plus importants que le rayon des sphérules liquides diminue. Selon Avy, une particule de $1\ \mu$ aura un mouvement brownien d'une amplitude de $30\ \mu$ et tombera de $300\ \mu$ en 10 secondes ; pour $0,1\ \mu$ cette amplitude sera de $96\ \mu$ et la vitesse de chute ne sera que de $3\ \mu$ en 10 secondes.

5. Stabilité.

Elle est fonction des propriétés précédentes dont la réunion constitue le critère du véritable aérosol. Nous retiendrons surtout l'importance du diamètre des particules qui permet la distinction entre le micro-brouillard instable et l'aérosol dont la stabilité est une condition majeure dans ses nombreuses applications.

L'étude des propriétés précédentes a été envisagée à une température constante, car les variations thermiques entraînent des modifications de la tension superficielle, de la tension de vapeur, de l'ionisation... modifiant profondément les conditions de stabilité. L'homogénéité de la solution atomisée joue aussi un grand rôle : un brouillard mixte décante rapidement par floculation par suite de la captation des petites molécules par les plus grosses.

Si l'on mesure la concentration d'un aérosol en fonction du temps, on note un détitrage relativement rapide au début pour obtenir une concentration assez faible demeurant sensiblement constante pendant un temps assez long : cette chute de concentration est en grande partie fonction de la dimension de l'enceinte renfermant l'aérosol.

B) Propriétés chimiques.

Il est difficile à l'heure actuelle de parler de chimie en matière d'aérosol : toute découverte au départ est vouée à l'empirisme auquel peu à peu se substitue la rigueur de la connaissance scientifique.

L'extrême ténuité des substances dispersées leur confère une activité physico-chimique accrue : une étude méthodique permettra de mettre en évidence l'augmentation du potentiel réactionnel des substances atomisées. L'énorme étendue que représente la surface d'un brouillard confère au système des propriétés très particulières mais entraîne parfois certains effets néfastes, notamment pour les substances facilement oxydables.

Ainsi, l'étude des aérosols révèle des propriétés que l'agent dispersé ne présentait pas dans sa phase liquide et Robert Tiffeneau, dans une étude sur les applications thérapeutiques des aérosols, concluait : « Il semble bien, qu'outre les effets inhérents aux propriétés pharmacodynamiques de l'agent médicamenteux inhalé, l'administration d'un aérosol exerce une action propre, subordonnée à certaines propriétés physiques des aérosols telle la charge électrique de ses particules constituantes. En fait, il est établi que l'inhalation d'un aérosol d'eau distillée est capable de produire chez certains sujets des actions locales eupnéiques et parfois aussi des actions générales dont la plus courante est une action dépressive exercée sur le système nerveux central. »

Propriétés physico-chimiques particulières résultant de la grande dispersion de l'aérosol, de la ténuité des gouttelettes constituant, des surfaces réactionnelles énormes exaltant l'activité pharmacodynamique du produit inhalé, motivent l'intérêt porté à ce mode d'administration nouveau du médicament et les nombreuses applications qui en découlent.

PROCÉDÉS DE MESURE DES AÉROSOLS

L'utilisation en thérapeutique des micro-brouillards médicamenteux exige un dosage aussi précis que possible du médicament inhalé et de la fraction utilisée. Ce dosage présente de grandes difficultés techniques et il n'est pas encore possible de prétendre le réaliser avec une rigueur extrême. En effet, s'il est facile de connaître avec précision la concentration en principe actif du médicament utilisé, le volume du brouillard émis par l'appareil pendant l'unité de temps, la quantité de substance active dispersée dans un volume connu d'aérosol, il est plus difficile de mesurer avec précision la quantité réelle du médicament utilisé par l'organisme, une fraction étant arrêtée dans la partie supérieure de l'arbre respiratoire, une fraction étant rejetée lors de l'expiration.

Concentration d'un aérosol.

Cette concentration peut être calculée approximativement en déterminant la quantité de solution dispersée Q et le volume d'air débité pendant le même temps V .

Cette concentration $\frac{Q}{V}$ est néanmoins faussée par le dépôt d'une fraction de la solution dispersée.

Dosage.

Procédés biologiques.

Le principe de ces dosages consiste à mesurer l'activité pharmacodynamique d'un volume connu d'un aérosol de concentration déterminée. On compare l'activité du médicament étudié administré soit sous forme d'aérosol de concentration connue, soit en injection et on détermine la dose qui injectée produit la même action pharmacologique que le micro-brouillard expérimenté.

De sérieuses objections peuvent être opposées à cette méthode car l'activité de différentes substances n'est pas obligatoirement comparable suivant qu'elles sont inhalées ou introduites dans l'organisme par une autre voie. Il en est ainsi pour la voie pulmonaire qui élimine la barrière hépatique.

Procédés chimiques.

Ces méthodes ne donnent pas non plus entière satisfaction, car la stabilité des aérosols et surtout leur caractère non mouillable sont des obstacles à la fixation de la suspension par un réactif déterminé même avec une série importante de filtres.

Procédés physiques.

Devant l'imperfection des méthodes précédentes qui ne permettent qu'une mesure approximative, Marc Jost tenant compte de la haute charge électrostatique des particules a eu l'idée d'appliquer à ces dernières le procédé utilisé par Cottrell en Amérique pour la précipitation des poussières et des fumées. Il a réalisé une électrode spéciale s'adaptant à une chambre électrostatique cylindrique sur les parois de laquelle les micelles sont précipitées sous l'influence d'un champ intense et peuvent être recueillies puis dosées par un procédé approprié à la nature de l'aérosol utilisé.

Ainsi, peut-on déterminer la concentration de l'aérosol en produit actif et en mesurant la quantité retrouvée dans l'air expiré, on détermine le coefficient de fixation transpulmonaire, c'est-à-dire la quantité d'aérosol effectivement utilisée.

PRODUCTION DES AÉROSOLS

La nature nous offre différents modes de production de ces micro-brouillards. La méthode la plus simple, la plus précise, celle qui permet les expériences les plus variées demeure la pulvérisation : elle résulte d'actions mécaniques ayant pour effet de réduire à l'état de particules microscopiques des masses liquides, et cette extrême division confère à ces substances une activité et

des propriétés fort intéressantes, se traduisant surtout par l'augmentation du potentiel réactionnel du produit utilisé.

Les procédés de pulvérisation des liquides se classent en trois groupes :

— **Pulvérisation par air ou gaz sous pression.**

Son principe consiste à entraîner le liquide par la dépression provoquée par l'expansion du gaz ou du fluide sous pression. La dépression produite aspire le liquide qui se trouve ensuite émulsionné, fragmenté par la grande vitesse du courant gazeux.

De nombreux pulvérisateurs sont construits sur ce principe.

— **Pulvérisation par compression du liquide.**

Le liquide sous pression est détendu dans un ajutage dont la forme provoque une projection de gouttes plus ou moins grosses. Il s'agit de provoquer le maximum de turbulence dans l'écoulement du liquide à l'entrée de l'orifice de détente. On ne réalise pas d'aussi fines gouttelettes qu'avec les appareils à air comprimé.

— **Pulvérisation mécanique.**

La pulvérisation mécanique s'obtient soit par un effet de choc soit par la force centrifuge. La vitesse de rotation varie de 1.400 à 15.000 tours par minute : cette grande vitesse nécessaire exige pour obtenir une bonne pulvérisation un matériel assez onéreux.

Ces trois méthodes présentent chacune leurs avantages et leurs inconvénients : le choix de l'une d'entre elles doit être fonction du but à atteindre. Les appareils à gaz comprimé sont les mieux adaptés aux exigences du monde médical.

AÉROSOLS ET MICRO-BROUILLARDS

La différence fondamentale entre un aérosol et un brouillard réside dans la siccité du premier et inversement dans le caractère mouillant et mouillable du second. Cette siccité qui dans le commerce sert de critère, assez imparfait du reste, pour prouver qu'un

appareil donné produit de véritables aérosols, tient à la tension superficielle de la surface des particules, tension qui augmente quand le diamètre de la particule diminue. Ce diamètre variera en fonction du but à atteindre : l'oto-rhino-laryngologie réclame des micro-brouillards — 10 à $15\ \mu$ — qui sont arrêtés par les muqueuses nasales, buccales, pharyngées : en pneumologie, par contre, il importe de recourir à des aérosols vrais — 1 à $5\ \mu$ — dont les particules peuvent pénétrer profondément dans l'appareil respiratoire.

Les appareils producteurs d'aérosols doivent réaliser une sélection des micro-gouttelettes produites, sélection fonction du but poursuivi, mais sélection aussi pour augmenter la stabilité de l'aérosol en évitant le phénomène de floculation précoce. On obtient des mélanges homogènes par l'utilisation de système de filtres et de chicanes qui s'opposent au passage des particules dépassant une certaine dimension.

L'INHALATION DES AÉROSOLS

Les particules ionisées dispersées dans l'air pénètrent dans l'appareil respiratoire dont l'épithélium broncho-alvéolaire représente une surface parfaite de captation, de fixation, de résorption.

Pénétration dans l'arbre respiratoire.

L'examen de poumons d'animaux ayant inhalé certaines substances pulvérisées permet de constater que les dimensions des particules au niveau des alvéoles varient d'une fraction de μ jusqu'à $10\ \mu$. Bonelli a utilisé des aérosols radio-opaques permettant une étude radioscopique de la pénétration des substances inhalées. Des études faites par Barthe montrent qu'en pratique au niveau des alvéoles les dimensions des particules varient de $0,6\ \mu$ à $10\ \mu$: en dessous, elles sont rejetées et au-dessus elles sont arrêtées au niveau du rhino-pharynx ou de la trachée.

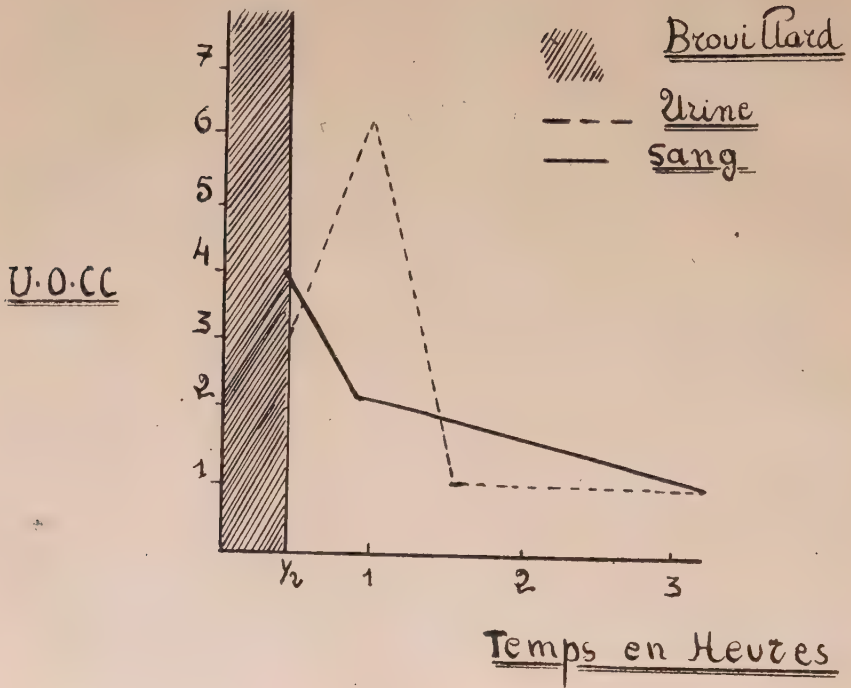
Absorption alvéolaire.

Du point de vue physiologique, l'appareil respiratoire comprend les voies aériennes et le poumon alvéolaire : les premières ne sont que de simples canaux d'adduction d'air, le second c'est la partie vivante, celle où se réalisent les échanges gazeux et s'effectue l'absorption : Biancani et Delaville faisant inhaler à des cobayes et à des lapins des solutions de fer colloïdal et des émulsions huileuses, mettent en évidence, sur des coupes histologiques, la présence dans les cellules alvéolaires, d'une part du fer par la méthode du bleu de Prusse, d'autre part de gouttelettes d'huile par coloration au Soudan.

Pour démontrer le passage des substances pulvérisées dans le sang, ils soumettent un animal à une inhalation d'iodure de potassium à 10 % : ils décèlent par la suite l'iode dans l'urine. Ils mirent en évidence cette absorption chez l'homme en obtenant une baisse du taux de la glycémie par l'administration d'un aérosol d'insuline. Biancani et Roussel firent la même observation avec du bleu de méthylène dont il est facile d'étudier l'élimination urinaire. Mulen et Rewel — in Biancani et Delaville — administrant un aérosol de 80.000 unités Oxford de pénicilline ont pu retrouver 60.850 unités dans les urines, c'est-à-dire 76 % de la dose inhalée. L'excrétion urinaire est maxima au bout d'une heure — 6 U. O. par cc. —.

Les aérosols qui atteignent l'alvéole pulmonaire peuvent rapidement diffuser dans le sang : si le solvant est huileux, par contre, l'absorption serait ralentie par suite de la fixation par les monocytes intra-alvéolaires. Un tel ralentissement dans la diffusion aurait de grands avantages, permettrait un traitement d'entretien et ouvrant ainsi de nouveaux horizons à l'aérosolthérapie, dont la vogue ne peut néanmoins masquer toutes les inconnues que l'avenir se doit de résoudre.

Voici d'ailleurs le graphique des concentrations dans le sang et dans l'urine :



L'HEXACHLOROCYCLOHEXANE

La première préparation de ce produit de formule $C_6H_6Cl_6$ a été indiquée en 1825 par Faraday ; il obtenait l'hexachlorure de benzène par action du chlore gazeux sur le benzène en présence de la lumière solaire.

L'H.C.H. est le dérivé d'addition de six atomes de chlore à la molécule de benzène par ouverture des doubles liaisons : il s'obtient en faisant barboter du chlore dans du benzène en présence de lessive de soude à 1 % sous l'influence d'une source lumineuse dans la bande des ultra-violets. On élimine l'excès de benzène sous pression réduite. Le produit obtenu recristallisé dans l'acide acétique constitue l'H.C.H. brut ou technique.

Dupire mit au point un procédé de fabrication industrielle de ce produit : les radiations photochimiques, les appareils, les concentrations en matières premières ont été étudiés et perfectionnés mais le procédé n'a pas changé.

Le produit de la réaction est une poudre blanche, cristalline, à odeur de chlore et de moisi, à point de fusion variable suivant les procédés de fabrication utilisés : il est insoluble dans l'eau, l'alcool à chaud, l'éther, le benzène, facilement soluble dans l'acétone et le chloroforme. Ce n'est pas un corps pur mais un mélange de composés de même constitution chimique : les isomères, et de corps à molécule plus chlorée.

Van der Linden qui isola quatre isomères les désigna par alpha, beta, gamma, delta. Ces corps diffèrent par leur point de fusion : $\alpha = 157^{\circ}5$, $\beta = 309^{\circ}$, $\gamma = 112^{\circ}5$, $\delta = 138^{\circ}$. En 1947, Kauer et Alquist découvrirent l'isomère epsilon dont le point de fusion est 216° .

La séparation des différents isomères est basée sur la grande différence de solubilité qu'ils présentent vis-à-vis de certains sol-

vants et elle met en jeu une série de dissolutions et de cristallisations fractionnées.

Dans la préparation de l'H.C.H. il se forme 10 à 12 % d'isomère gamma, 5 % d'isomère bêta, 15 % d'isomère delta et jusqu'à 70 % d'isomère alpha. Ce pourcentage élevé d'isomère alpha peut être dû à l'existence d'un racémique, ce qui confirmerait l'hypothèse de Slade : il faudrait obtenir le dédoublement de cet isomère en ses constituants optiquement actifs pour confirmer le point de vue du chimiste anglais.

TOXICITÉ DES DIFFÉRENTS ISOMÈRES VIS-A-VIS DES DIFFÉRENTS ORGANISMES

Slade, le premier, montra que le pouvoir toxique de l'H.C.H. était presque entièrement détenu par l'isomère gamma : une hypothèse séduisante semblait expliquer cette toxicité.

L'H.C.H. peut être considérée comme l'ester chlorhydrique de l'inositol : $C_6H_6(OH)_6$. Le Docteur Olive Mooney a mis en évidence la ressemblance entre l'H.C.H. et les hexahydrocyclohexanes : le méso-inositol, qui représente une partie importante du complexe vitaminique B et qui est extrêmement répandu dans le règne animal et végétal, possède une structure dont Posternak, Dangschat et Fischer ont montré l'identité de configuration moléculaire avec l'isomère gamma, les atomes de chlore de ce dernier étant remplacés par des groupements O H. Ainsi, pour Slade l'isomère gamma, par suite de cette identité avec le mésoinositol, se substituerait à ce dernier amenant l'arrêt des réactions vitales et la mort des cellules. Nous retrouvons ainsi un mode d'action analogue à celui des sulfamides bloquant le développement des microbes par inhibition de l'acide para-aminobenzoïque ou vitamine H'.

Kirkwood et Philips confirmèrent cette hypothèse par l'étude de l'action du gamma H.C.H. sur des levures pour le développement desquelles le mésoinositol représente une nécessité. Mais des résultats contradictoires sanctionnèrent d'autres expériences analogues. Fromageot et Confino réalisant des essais identiques

sur différentes bactéries aérobies et anaérobies nièrent l'action du mésoinositol.

La séduisante hypothèse de Slade demeure une hypothèse, mais néanmoins l'expérience a montré que le pouvoir toxique de l'H.C.H. était presque exclusivement détenu par l'isomère gamma. Il semble que le gamma soit moins dangereux dans l'H.C.H. technique qu'utilisé seul ; le bêta et le delta auraient une action antagoniste de celle du gamma sur le système nerveux central. L'injection de delta préviendrait les phénomènes convulsifs dus au gamma. Cette dernière donnée n'est pourtant guère admise par les chercheurs belges. L'isomère bêta, pratiquement inoffensif en absorption unique, possède, par contre, une toxicité chronique très marquée.

La lutte contre les parasites animaux ou végétaux a consacré la valeur du gamma H.C.H. et affirmé son haut pouvoir insecticide et acaricide.

MODE D'ACTION : MÉCANISME DE L'INTOXICATION

Le gamma H.C.H. agit surtout par contact : c'est à ce mode d'intoxication qu'il faut rapporter un grand nombre de ses applications agricoles. Lorsque la pénétration à travers la cuticule est insuffisante pour entraîner la mort de l'insecte, l'action peut être complétée par l'ingestion du produit avec l'aliment qui lui sert de support.

Le mécanisme de l'intoxication n'est pas encore élucidé. L'action à faible dose, le peu de modifications de l'aspect des cadavres semblent plaider en faveur du blocage d'une fonction vitale, plutôt que d'une destruction de cellules et contribuer à faire admettre l'hypothèse de Slade ou une hypothèse analogue.

Dans l'intoxication aiguë le gamma H.C.H. provoque des convulsions d'origine centrale qu'il est possible de supprimer par les barbiturates ou le curare. Les isomères alpha, bêta, delta ne provoquent jamais de convulsions. L'intoxication chronique par le gamma peut faire apparaître deux types de symptômes, nerveux ou nutritifs.

TOXICITÉ POUR LES ANIMAUX SUPÉRIEURS

L'isomère gamma de l'H.C.H., encore connu sous le nom de lindane possédant la presque totalité de l'activité d'une part, de la toxicité d'autre part, un certain nombre de chercheurs se sont intéressés à son étude toxicologique.

Il est difficile de condenser ces travaux par suite de la discordance des résultats publiés : des écarts considérables séparent parfois deux travaux parallèles : il est d'ailleurs possible d'expliquer une telle variation : l'isomère gamma isolé par des dissolutions et cristallisations successives ne présente pas toujours le même degré de pureté ; l'excipient utilisé dans l'administration des préparations en faisant varier la vitesse d'absorption modifie la toxicité ; et surtout, il n'est pas de règle en biologie ; la vie n'est pas du ressort des mathématiques : on peut obtenir seulement un ordre de grandeur que des questions de sensibilité individuelle viennent parfois mettre en défaut.

Ne rappelant que pour mémoire les expériences de Taylor montrant que sur les **poissons rouges** le lindane provoque la mort à la concentration de 10^{-6} , nous citerons les travaux de ce même auteur chez le **rat** blanc : il obtenait 50 % de mort en sept jours avec 20 cg. par kilo de poids vifs administrés « per os » et 25 % de mort avec 10 cg. injectés par voie sous-cutanée.

De son côté, Cameron, chez le **cobaye**, provoquait 50 % de mort avec 20 cg « per os » ou 5 cg. par injection sous-cutanée et chez le **lapin** il obtenait un résultat identique avec des doses respectives de 20 cg. et 7,5 cg.

Chez le **chien**, par administration orale d'H.C.H. technique, P. Collet et J. Raboutot obtinrent une dose minima mortelle de 1,5 gamma par kilo de poids vif tandis que cette dose fatale n'était que de 250 à 500 mg. par kilo de poids vif chez le chat d'après les conclusions de P. Collet et de J. Theoleyre ; chez cet animal, P. Collet et P. Rogier déterminèrent une dose minima mortelle de 15 mg. par kilo par injection intra-péritonéale de gamma H.C.H.

En conclusion : **chez le chat**, qui fera l'objet des essais de toxicité par la voie transpulmonaire, retenons les doses de 0,25 à

0,50 g./kg. par la voie orale, et de 15 mg./kg. pour la voie péritonéale.

SYMPTÔMES DE L'INTOXICATION

Que ce soit par l'H.C.H. technique ou par le lindane, ils sont, d'après les auteurs qui les ont étudiés, à peu près les mêmes. Tous sont d'accord pour signaler dans l'intoxication la prédominance des signes nerveux, auxquels peuvent s'ajouter, plus particulièrement dans l'intoxication chronique, des signes digestifs.

Chez tous les animaux on constate de l'inquiétude, de l'agitation, puis des tremblements et des crises convulsives avec salivation et perte d'équilibre.

Après la période d'agitation survient une période d'hyperexcitabilité généralisée se manifestant par de l'hyperesthésie, des troubles de la motricité sous des formes diverses : tétanies localisées ou généralisées, tremblements, clonies. Les crises peuvent être spontanées, au moins apparemment, ou provoquées par une excitation extérieure. Il nous faut signaler enfin le dérèglement de la thermo-régulation et du pouls et une vaso-dilatation constante. La mort peut se produire en pleine crise ou survenir après une agonie de plusieurs heures. Dans les intoxications non mortelles, l'évolution vers la guérison est plus ou moins longue suivant les degrés de l'accident et l'espèce en cause.

Dallemagne et Philippot, délaissant le côté clinique de l'intoxication, se sont attachés à l'analyse physiologique des troubles observés, pour tâcher d'en déterminer le mécanisme. Disons tout de suite que, si l'action de l'isomère gamma sur le système nerveux central ne peut être mise en doute, ils n'ont pu démontrer quelle était l'intervention du gamma à ce niveau.

Se basant sur les rapports de Vaz, Pereira et Malleiro sur l'intoxication par le D.D.T., lesquels émettent l'hypothèse que les modifications du calcium sanguin peuvent intervenir pour conditionner les convulsions, Philippot et Dallemagne ont dosé le calcium du sang après chaque injection et injecté à plusieurs reprises, au cours de l'intoxication par le gamma, du gluconate et du levulinate de calcium. Ils ont conclu que :

— les variations de la calcémie étaient à peu près nulles, en tout cas insuffisantes pour expliquer ces convulsions ;

— les injections de calcium sous les deux formes précitées n'ont jamais amené de résultat.

Ceci les conduisit à la détermination de la kaliémie, c'est-à-dire de la concentration sanguine en potassium. Dans l'intoxication chronique, d'après eux, cette kaliémie varie peu, mais dans l'intoxication aiguë, l'élévation du taux plasmatique du potassium est de règle et semble en relation avec l'importance des contractions musculaires.

En outre, cette élévation suit de quelques minutes le déclenchement des convulsions.

Si on injecte simultanément une dose suffisante de curare pour couper toute communication entre les nerfs moteurs et les muscles et une dose toxique de gamma H.C.H., on ne note pas de convulsions, pas d'accroissement de la kaliémie malgré le maintien dans le sang d'une concentration élevée de gamma. Si, par contre, on lève la curarisation par la prostigmine, il y a apparition des convulsions et augmentation de la kaliémie.

De même, en isolant une partie du système nerveux périphérique par rachianesthésie, on supprime les contractions dans la partie anesthésiée. D'une manière identique, en faisant agir des barbiturates sur des animaux en pleine période de crise, on constate que le Dial, le Numal, l'Evipan sodique à dose anesthésique font cesser les convulsions et en même temps font redescendre rapidement le taux du potassium plasmatique.

Toutes ces données expérimentales ont amené ces auteurs à conclure provisoirement à l'action centrale du lindane avec élévation secondaire de la kaliémie par les convulsions.

Les lésions, d'après P. Collet et P. Theoleyre, seraient peu importantes car lorsque l'animal ne succombe pas, il se rétablit assez rapidement. On note essentiellement une congestion généralisée, un sang goudronneux s'échappant abondamment à la coupe des divers parenchymes. Les méninges et le cerveau participent à ce processus congestif.

Des dosages du chlore organique ont montré que l'H.C.H. a tendance à s'accumuler dans les tissus riches en lipoïdes et en particulier au niveau du cerveau.

DES AÉROSOLS DE GAMMEXANE

Avant d'aborder le côté expérimental de cette étude toxicologique, il nous faut broser un tableau des difficultés techniques rencontrées pour passer du stade théorique au domaine des réalisations pratiques.

Enceinte.

Au cours de nos travaux, nous avons utilisé une enceinte étanche d'un volume de $0,5 \text{ m}^3$: ce total était vitré pour permettre une observation facile du sujet. Ce volume d'air était nécessaire car, opérant par la méthode du confinement, il ne fallait pas qu'une carence en oxygène ou un excès de gaz carbonique viennent fausser les résultats de l'expérience.

Atomiseur.

Nous avons employé pour la production des aérosols un appareil « Microstéril » : dans cet atomiseur, le liquide est aspiré et projeté par l'intermédiaire d'une turbine. Des chicanes ménagées sur le passage du flux gazeux et la projection du brouillard contre les parois de l'appareil permettent d'éliminer les particules les plus grosses. Cet appareil ne produit pas des aérosols parfaits mais un mélange d'aérosols et de micro-brouillards et ces derniers faussèrent légèrement les données de l'expérimentation.

Solutions.

Le problème des solutions utilisables fut le plus grave écueil de l'expérimentation. Le lindane est soluble dans les solvants organiques, mais cette solubilité est faible et il fallut un grand nombre de préparations avant de parvenir à une solution stable ne se dissociant pas à l'aérosolisation.

Nous avons essayé notamment comme solvants des dérivés des glycols et notamment le triéthylèneglycol qui ne présente qu'une très faible toxicité. Malheureusement, les solutions de lindane se décomposaient au cours de la pulvérisation.

Après d'autres essais infructueux, nous avons adopté une solution, mise au point par M. Confino aux laboratoires Aguettant, à base de kérosène avec adjonction d'huile de pin et de terpinolène comme diluant. C'est une solution à 10 % de lindane qui a été employée tout au long de l'expérimentation.

Mais avant d'étudier la toxicité du lindane, il a fallu démontrer la non-toxicité du solvant : et au cours d'une série d'expériences, nous avons placé des animaux dans une atmosphère saturée de brouillard à base des solutions suivantes :

- Solution n° I : kérosène.
- Solution n° II : kérosène + huile de pin.
- Solution n° III : kérosène + Terpinolène.
- Solution n° IV : kérosène + huile de pin + Terpinolène.

Les animaux abandonnés dans ces atmosphères saturées ont présenté un simple catarrhe oculo-nasal, quelques éternuements, du ptyalisme mais nous n'avons observé ni mydriase ni aucun signe toxique. Dans les jours, dans les semaines, dans les mois suivants ils n'ont présenté aucun trouble pouvant être rattaché à un phénomène d'intoxication : nous n'avons noté ni dysorexie, ni amaigrissement. Certains furent sacrifiés et l'autopsie ne révéla aucune lésion imputable à ces solvants organiques.

Expérimentation.

Nous nous sommes efforcés, dans la mesure du possible, de choisir des animaux sains, éliminant les animaux trop jeunes ou trop âgés, rejetant les animaux déficients qui auraient pu fausser les résultats des expériences. Nous avons opéré sur des animaux à jeun — pour éviter les ennuis des vomissements toujours précoces dans l'intoxication — ; la température ambiante variait entre 14° et 19°.

Nous avons étudié les signes caractéristiques de l'intoxication, son évolution, nous efforçant d'en déduire une dose minima mortelle ; nous avons été déconcertés au début par l'amplitude des variations individuelles et nous ne pourrions conclure qu'à une notion de seuil.

Il nous faut formuler des réserves sur la nature plus ou moins mixte des brouillards utilisés car il nous a été extrêmement difficile de vaincre certains obstacles dans la préparation et la pulvérisation de ces solutions organiques. D'autre part, la topographie des premières voies respiratoires du chat, leur étroitesse, leurs sinuosités sont aussi des facteurs défavorables à la pénétration des micro-brouillards dans l'arbre respiratoire.

Néanmoins, dans les observations cliniques suivantes, nous allons retrouver tous les signes cardinaux de l'intoxication et malgré les réserves formulées, malgré les erreurs inhérentes aux difficultés rencontrées, nous pourrons tirer des conclusions concernant la toxicité du lindane par la voie transpulmonaire.

Nous signalerons les travaux de Letard et Mlle de Sacy qui soumièrent des lapins, en atmosphère confinée, à l'inhalation de vapeurs d'H.C.H. sans inconvénient pour ces animaux, et de P. Gil qui abandonnait des cobayes, lapins et rats dans une atmosphère contenant une suspension fine d'une solution alcoolique ou un mélange pulvérulent d'H.C.H. à 15 %. L'absence de signes cliniques observés peut s'expliquer soit par la concentration trop faible de l'air ambiant en H.C.H. soit par le diamètre trop élevé des particules qui sont alors arrêtées au niveau du rhino-pharynx ou de la trachée.

SYMPTOMES GÉNÉRAUX DE L'INTOXICATION

Au lieu d'un exposé abstrait, nous préférons donner une relation concrète de cette symptomatologie en citant l'observation n° 19 extrêmement typique.

Nous avons choisi pour cette expérience une chatte grise de quatre ans, d'un poids de 2,900 kilos, dans un excellent état général. L'animal est à jeun depuis la veille au soir.

L'aérosolisation débute à 11 heures. L'animal présente rapidement un peu de larmolement ; il éternue à plusieurs reprises ; mais surtout il se met à baver abondamment : la salive s'écoule en deux filets visqueux par les commissures labiales. Il émet quelques miaulements rauques et est agité de quelques nausées. Bientôt il pré-

sente quelques difficultés respiratoires par suite d'un catarrhe nasal qui ne fera que s'accroître pendant les trente premières minutes. L'animal demeure alors dans un calme complet. Vers 12 heures, il présente un peu de dyspnée ; pendant quelques instants il respire même bouche ouverte : ces difficultés respiratoires sont imputables au catarrhe rhino-pharyngé. Vers 14 heures, il présente des signes d'anxiété qui iront en s'accroissant : il émet des miaulements rauques et cherche une issue pour fuir l'atmosphère toxique. Vers 14 h. 10, il est parcouru de petits frissons. A 14 h. 20, il présente des contractions saccadées au niveau des muscles auriculaires gauches. Dans les minutes suivantes, il présente des mouvements vermiculaires au niveau des muscles anconés, ilio-spinaux, ischio-tibiaux. Détail extrêmement important : l'œil est en mydriase : ce symptôme se révélera comme un signe critère de l'intoxication. L'animal, l'air hagard, semble vouloir fuir et avoir peur d'un ennemi imaginaire ; il recule, se buttant aux parois du local. Il demeure pendant 30 minutes en decubitus sterno-abdominal, tête basse, pattes tendues vers l'avant dans la position du chat figé par la peur. Soudain, à 15 h. 10, après quelques tremblements plus prononcés, il tombe sur le côté droit en opisthotonos ; les membres en extension présentant des contractions toniques ; les cervicaux supérieurs sont violemment contractés ; l'animal urine et défèque sous l'influence de la poussée abdominale. Après 35 secondes de contractions toniques, des contractions cloniques agitent intensément ce corps en détresse : les membres antérieurs fouettent l'air. Le ptialisme est intense. La fréquence des contractions diminue et peu à peu le calme se rétablit. Après quelques essais infructueux, il réussit à se relever, tenant les quatre pattes écartées pour augmenter son polygone de sustentation : la démarche est ataxique, hypermétrique, ébrieuse. Le sujet a l'air hébété, se couche semblant extrêmement fatigué. Six minutes plus tard une nouvelle crise présente la même évolution. Crises et périodes de rémission se succèdent à intervalles de plus en plus longs. Un stimulus extérieur suffit pour déclencher une crise ; néanmoins il existe, après la phase d'agitation, une période réfractaire où l'animal reste indifférent à toutes sollicitations. La misère physiologique s'accroît, la polypnée augmente et au terme de la sixième crise qui a été extrêmement violente, l'animal demeure en decubitus latéral complet, en résolution musculaire totale. La mydriase est intense, la respiration se ralentit, la

température centrale s'abaisse, l'animal sombre dans le coma et meurt 1 h. 30 plus tard. Il est 18 h. 30.

L'atmosphère de l'enceinte contenait 7,3 gr. de gamma H.C.H. soit 14,6 mg. de lindane par litre d'air.

Autopsie.

En dehors de l'aspect misérable de la fourrure dû aux crises épileptiformes observées au cours de l'intoxication, il faut retenir la cyanose intense des muqueuses.

Nous relevons à l'autopsie trois lésions essentielles :

- le sang est noir, poisseux, goudronneux, incoagulé ;
- le poumon est entièrement congestionné et présente en même temps un œdème rosé ;
- une congestion intense des méninges craniennes et rachidiennes.

La relation de cette observation n° 19 ayant fourni un exemple typique d'intoxication, il nous est possible de brosser un tableau symptomatologique général des phénomènes toxiques :

SCHÉMA DE L'INTOXICATION

Nous nous efforcerons, dans la mesure du possible, de suivre l'évolution chronologique de l'intoxication pour mettre en évidence les signes caractéristiques. Malheureusement, la complexité des faits, la succession rapide et inattendue des manifestations toxiques ne permettent pas toujours d'en faire un exposé didactique.

Nous pouvons considérer deux phases dans le comportement de l'animal plongé dans le brouillard toxique.

La première phase, que l'on peut qualifier de pré-toxique, ne présente rien de caractéristique : l'anxiété, les miaulements rauques ; les étternuements, le catarrhe intense des premières voies, la sialorrhée, constituent un ensemble de manifestations imputables à l'action irritante du brouillard mais non à sa toxicité propre.

Nous considérerons comme seuil de la deuxième phase l'apparition d'un signe d'une importance capitale, signant l'atteinte directe des noyaux bulbaires par le toxique inhalé : la mydriase, intense, totale d'emblée. Cette mydriase constitue le signe prémonitoire de la crise nerveuse ; elle est constante ; nous l'avons toujours observée et au cours de nos dernières expériences nous observions uniquement l'état de dilatation de la pupille pour déceler la proche apparition d'une crise. Au moment de l'état de torpeur de la fin de la première phase succédait, au contraire, un état d'hyperesthésie toujours très accusé. L'animal tressaille au moindre bruit insolite, au moindre geste inattendu. Tout est chez lui cause de terreur. Son attitude dépeint cette impression de peur et toujours voulant fuir en face d'un danger imaginaire, il recule ; cette rétropulsion est constante ; nous l'avons observée chez tous les intoxiqués ; on dirait une véritable idée fixe. Brusquement, sous l'effet en général d'un stimulus extérieur, les muscles extenseurs se contractent soudain simultanément et l'animal avec un cri rauque tombe en decubitus latéral, simulant en tous points une intoxication strychnique. A une phase tonique durant de 15 à 25 secondes, succède une phase clonique où les contractions semblent s'irradier à partir des muscles cervicaux supérieurs pour affecter toutes les autres masses musculaires. Ces contractions s'estompent pour faire place à un état subcomateux pendant lequel l'animal est réfractaire à toute excitation extérieure. Cet état est temporaire car redevenu excitable, le moindre bruit déclenchera une nouvelle crise. Les phénomènes convulsifs iront s'atténuant dans leur violence, les périodes de remittance iront croissantes, peu à peu l'animal en complète détresse physiologique sombrera dans le coma : la bradycardie sera de plus en plus prononcée, la température centrale s'abaissera, les réflexes s'aboliront les uns après les autres. Il est à noter la disparition du réflexe cornéen un certain temps avant la mort : dans une expérience, ce réflexe fut aboli 45 minutes avant la mort ; et après quelques inspirations profondes la mort aura fait son œuvre.

ÉVOLUTION DE L'INTOXICATION

Dans son évolution, l'intoxication présente toujours le même décours, mais dans sa durée, il n'en va pas de même. Pour des doses analogues, sur des animaux sensiblement identiques, de grandes variations sont possibles. Idiosyncrasie? Vitesse variable d'absorption ou de fixation? Nous sommes en biologie et il ne faut pas s'en étonner.

Ainsi à une période de latence où seule agit l'action irritante locale du produit, succède une phase toxique où la mydriase, l'hyperesthésie, la rétropulsion, les contractures toniques puis cloniques, les remittences comateuses constituent le cortège symptomatologique de l'intoxication même qui achemine la victime vers un collapsus fatal.

LÉSIONS

Les lésions constantes que nous pouvons donc estimer dues à l'intoxication par le lindane, se résument à un seul processus : la congestion.

- le sang est noir, poisseux, visqueux, incoagulé.
- le cœur est, en général, mou, gorgé de sang noirâtre.
- le poumon est extrêmement congestionné avec parfois des zones d'infarcissement. L'ouverture de la trachée et des bronches laisse échapper un liquide d'œdème spumeux et rosé.
- le foie est toujours congestionné et hypertrophié avec un piqueté rouge sombre tranchant sur la couleur plus jaune de l'organe. Souvent, nous avons trouvé de la dégénérescence graisseuse mais que nous ne saurions rapporter à l'intoxication car cet état se retrouve chez des animaux en parfait état de santé apparent.
- le rein participe au processus congestif avec des étoiles de Verheyen très bien dessinées. La muqueuse du bassinet est cyanotique, la décapsulation facile, signes imputables à l'hyperhémie.

— la rate est normale et même souvent décolorée et plus ou moins exsangue.

— l'estomac vide d'aliments est souvent dilaté et gonflé de gaz; nous attribuons cet état à la lutte de l'animal contre l'asphyxie dans la phase agonique.

— l'intestin, en plus de sa vacuité, est remarquable par sa contracture généralisée lui donnant un aspect annelé.

— la vessie est toujours vide : la miction se produit toujours au cours des contractions toniques. Peut-être y a-t-il aussi un blocage du rein entraînant de l'anurie ?

— les méninges craniennes et rachidiennes présentent une congestion intense avec des arborisations vasculaires très prononcées. Quelquefois, on observe un piqueté hémorragique sur le cerveau lui-même.

Parallèlement à ces lésions macroscopiques, une étude histologique des différents organes ne permet de mettre en évidence qu'une hyperhémie passive intense avec quelques hémorragies capillaires. Dans le foie, notamment, les lobules sont mal délimités: il est difficile de distinguer les espaces portes, la veine centrolobulaire apparaît comme gorgée d'hématies, les capillaires radiaux étant également dilatés. Des coupes de la substance cérébrale, hormis la découverte de quelques plages hémorragiques, n'ont rien permis de déceler qui puisse résoudre le problème de la pathogénie de l'intoxication.

PATHOGÉNIE DE L'INTOXICATION

En somme, les signes cardinaux de l'intoxication sont des signes nerveux en particulier des troubles moteurs, les plus constants et les plus durables. Certes, la symptomatologie complexe permet de penser à une atteinte de tout l'encéphale, mais avec une action prépondérante au niveau des centres moteurs. Les troubles observés nous ont montré une analogie très nette avec ceux déclenchés dans l'épilepsie expérimentale, comme ont pu l'observer Marshall et Tower en excitant une zone située dans la partie postérieure du gyrus sigmoïde. Dallemagne et Philippot ayant mis en évidence que le lindane se fixait électivement sur les organes riches en lipoïdes, comme l'est le cerveau et en particulier le cortex cérébral, il nous semble permis de conclure à une excitation du cortex par ce produit qui agirait, lorsqu'il atteint une certaine concentration, par une sorte d'irritation. Les cellules de la zone motrice semblent les plus atteintes. Nous avons peut-être été frappés par les signes moteurs essentiellement objectifs mais nous pouvons penser aussi à une fixation élective sur les cellules correspondantes ou à un seuil d'excitation plus bas.

Pour Zichen, l'épilepsie expérimentale provoquée par excitation de la zone motrice a deux composantes : l'une clonique d'origine corticale, l'autre tonique d'origine sous-corticale. En admettant cette hypothèse, le cortex ne serait pas seul en cause dans cette intoxication. Quoi qu'il en soit, il semble bien qu'il joue un rôle prépondérant.

OBSERVATIONS

Nous citerons, à titre de mémoire, la composition des solutions utilisées :

- Solution n° I : kérosène.
- Solution n° II : kérosène + Huile de pin.
- Solution n° III : kérosène + Terpinolène.
- Solution n° IV : kérosène + Huile de pin + Terpinolène.
- Solution n° V : Solution n° IV + 10 % Lindane.

OBSERVATION I

Chatte grise, 4 ans, 2 kg. 250.

Solution n° I.

Concentration : 250 mg./l.

Signes cliniques observés : léger catarrhe oculo-nasal, quelques éternuements.

OBSERVATION II

Chat tigré, 3 ans, 2 kg. 900.

Solution n° I.

Concentration : 500 mg./l.

Signes cliniques observés : catarrhe des premières voies.

Appétit et état général normaux par la suite.

OBSERVATION III

Chatte grise, 5 ans, 2 kg. 400.

Solution n° II.

Concentration : 490 mg./l.

Signes cliniques observés : éternuements, larmoiement.

Les jours suivants : néant.

OBSERVATION IV

Chatte noire, 4 ans, 2 kg. 600.

Solution n° II.

Concentration : 430 mg./l.

Signes cliniques observés : néant.

OBSERVATION V

Chât jaune et noir, 3 ans, 3 kg. 100.

Solution n° III.

Concentration : 480 mg./l.

Signes cliniques observés : catarrhe nasal, larmolement, ptyalisme, dysorexie les jours suivants, puis état général excellent.

OBSERVATION VI

Chatte tricolore, 6 ans, 2 kg. 750.

Solution n° III.

Concentration : 450 mg./l.

Signes cliniques observés : catarrhe, ptyalisme, polypnée.

72 heures plus tard : état général normal.

OBSERVATION VII

Chatte blanche 5 ans, 2 kg. 750.

Solution n° IV.

Concentration : 420 mg./l.

Signes cliniques observés : catarrhe nasal intense, ptyalisme, polypnée passagère, anxiété. Dysorexie.

Conjonctivite qui rétrocéda en 72 heures.

OBSERVATION VIII

Chat tigré, 6 ans, 2 kg. 500.

Solution n° IV.

Concentration : 410 mg./l.

Signes cliniques observés : catarrhe, dyspnée, anxiété.

Dysorexie, puis état général normal.

OBSERVATION IX

Chat gris, 6 ans, 2 kg. 100.

Solution n° V.

Concentration : 6 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : néant.

OBSERVATION X

Chat tigré, 3 ans, 3 kg. 050.

Solution n° V.

Concentration : 20 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : troubles nerveux apparaissent à la troisième heure. Crises toutes les 20 minutes pendant 9 heures.

Douze heures de coma.

Mort en vingt-quatre heures.

OBSERVATION XI

Chat blanc, 2 ans, 3 kg. 200.

Solution n° V.

Concentration : 18,4 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : convulsions apparaissent après 2 h. 50.

Mort en quinze heures.

OBSERVATION XII

Chat noir, 3 ans, 2 kg. 900.

Solution n° V.

Concentration : 13,6 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : troubles apparaissent en 2 h. 30.

Crises convulsives toutes les 35 minutes. Mort en vingt-sept heures.

OBSERVATION XIII

Chatte tricolore, 5 ans, 2 kg. 850.

Solution n° V.

Concentration : 14 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : apparition des crises en 4 heures.

Mort en 19 heures.

OBSERVATION XIV

Chatte pie-noire, âge inconnu, 2 kg. 500.

Solution n° V.

Concentration : 16,8 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : convulsions apparaissent cinq heures plus tard se répétant toutes les 15 minutes.

Environ 10 heures de coma. Mort en 22 heures.

OBSERVATION XV

Chat gris, 4 ans, 2 kg. 780.

Solution n° V.

Concentration : 12,6 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : crises apparaissent la troisième heure. Faible intensité. Torpeur profonde.

Mort en 18 heures.

OBSERVATION XVI

Chat blanc, 2 ans, 3 kg.

Solution n° V.

Concentration : 14 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : les crises convulsives apparaissent au cours de la sixième heure.

Violence extrême. Grande fréquence.

Quarante-huit heures de coma. Mort en 72 heures.

OBSERVATION XVII

Chat noir, 5 ans, 2 kg. 950.

Solution n° V.

Concentration : 12 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : catarrhe intense, ptyalisme abondant, nausées, torpeur, légère mydriase. Pas de troubles nerveux. Les jours suivants : dysorexie, amaigrissement, conjonctivite. Sept jours plus tard, l'état général était à nouveau normal.

OBSERVATION XVIII

Chatte pie-noire, 3 ans, 2 kg. 700.

Solution n° V.

Concentration : 11,8 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : des crises de faible intensité apparaissent vers la septième heure simulant un état d'ébriété. Etat de torpeur pendant vingt-quatre heures.

Mort en 35 heures.

OBSERVATION XIX

Chatte grise, 4 ans, 2 kg. 900.

Solution n° V.

Concentration : 14,6 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : c. f. symptomatologique générale. Mort en 7 h. 30.

OBSERVATION XX

Chat cendré, âge inconnu, 2 kg. 050.
Solution n° V.
Concentration : 10,9 mg./l. de gamma.
Signes cliniques observés : néant.

OBSERVATIONS XXI et XXI bis

Chat blanc, 5 ans, 2 kg. 900.
Chat tigré, 3 ans, 2 kg. 650.
Solution n° V.
Concentration : 14 mg./l. de gamma.
Signes cliniques observés : apparition des crises la troisième heure chez le premier, après 5 h. 30 chez le second.
Le premier mort en 18 h. 30, le second mort 4 jours plus tard : les deux derniers jours était absolument aveugle. Anorexie totale.

OBSERVATIONS XXII et XXII bis

Chatte tigrée, 3 ans, 2 kg. 050.
Chatte blanche, âge inconnu, 2 kg. 200.
Solution n° V.
Concentration : 12 mg./l. de gamma.
Signes cliniques observés : la première après des convulsions intenses apparues la quatrième heure, mourut en 28 heures. La seconde en dehors de phénomènes d'irritation locaux ne présenta pas de signes d'intoxication : une simple conjonctivite rétrocéda en 6 jours.

OBSERVATION XXIII

Chat fauve, âge inconnu, 3 kg. 250.
Solution n° V.
Concentration : 13,2 mg./l. de gamma.
Signes cliniques observés : apparition de convulsions en 4 h. 40. Faible fréquence des crises. Torpeur profonde.
Mort en 23 heures.

OBSERVATION XXIV

Chatte tricolore, 7 ans, 2 kg. 700.
Solution n° V.
Concentration : 14,8 mg./l. de gamma.
Signes cliniques observés : apparition de crises violentes en 5 heures : crises rares. Coma dès la quinzième heure.
Mort en 26 heures.

OBSERVATION XXV

Chatte pie-noire, 2 ans, 1 kg. 900.

Solution n° V.

Concentration : 10,4 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : phénomènes d'irritation, pas de signes toxiques.

OBSERVATION XXVI

Chat noir, âge inconnu, 2 kg. 550.

Solution n° V.

Concentration : 12,7 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : signes d'irritation locale, torpeur, légère mydriase, tremblements, pas de crises convulsives. L'animal mourut dans le marasme après cinq jours d'agonie.

OBSERVATION XXVII

Chatte blanche, 2 ans, 2 kg. 050.

Solution n° V.

Concentration : 11,4 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : signes d'irritation locale, torpeur, pas de phénomènes convulsifs. Une certaine dysorexie pendant quelques jours. Pas de séquelles.

OBSERVATION XXVIII

Chatte pie-noire, 7 ans, 2 kg. 150.

Solution n° V.

Concentration : 12,2 mg./l. de gamma.

Signes cliniques observés : hyperesthésie sans crises convulsives : ataxie simulant l'ébriété. Dysorexie. Etat général déficient puis normal après 20 jours.

CONCLUSION

Au vu des chiffres que l'expérimentation a révélés, la détermination d'une dose minima mortelle s'est avérée impossible, mais la notion de seuil, en matière de toxicité du gamma hexachlorocyclohexane par la voie transpulmonaire, se dégage de cette étude. L'âge, le sexe, le poids n'influent pas sur l'évolution de l'intoxication qui est inexorable pour une concentration de lindane supérieure à 13 mg. par litre d'air. Ainsi, au terme de ce chapitre toxicologique concernant la voie transpulmonaire la notion de concentration minima mortelle se substitue à la notion de dose minima mortelle établie pour les voies digestives et parentérales. Néanmoins, considérant cette concentration fatale élevée d'une part et le pouvoir parasiticide intense de cet isomère d'autre part, nous formulons le vœu, en terminant cette étude, de voir demain les aérosols de gammexane enrichir l'arsenal thérapeutique vétérinaire dans la cure, bien souvent décevante, des affections vermineuses des voies respiratoires.

Vu :

Le Directeur
de l'Ecole Vétérinaire de Lyon,

L. JUNG.

Le Doyen,
A.-H. HERMANN.

Le Professeur
de l'Ecole Vétérinaire,

P. COLLET.

Le Président de la Thèse,
P^r JOSSERAND.

Vu et permis d'imprimer :
Lyon, le 26 Janvier 1953.

Le Recteur, Président du Conseil de l'Université :

A. ALLIX.

BIBLIOGRAPHIE

1. BARRET et SENEZ. — Procédé de production des aérosols. C. R. Soc. Biolog., 1948, 122, 988-989.
2. BATTE (E.) et TURK (R.-D.). — Journ. of Econ. Entomology, vol. 41, n° 1, février 1948.
3. BENDA et GALBY. — Pénicilline en aérosols. Pr. Méd., 1946, 29, p. 418.
4. BENDA et FRANCHÉL. — Pénicilline en aérosols. Le Méd. Franç., n° 12, 1947.
5. BERNARD et ARNAUD. — Streptomycine et aérosols. Ann. O.R.L. France, octobre 1948, 573-588.
6. BIANCANI (E. et M.) et DELAVILLE (G. et M.). — Les aérosols. Expansion française, 3^e édition, 1951.
7. BUROLLET (P.-A.). — Physique, chimie, physiologie des aérosols. Revue pathol. comp., n° 599, p. 336.
8. CAVAYE (Max). — Aérosols antibiotiques dans le traitement de quelques affections microbiennes respiratoires du chien et du chat. Thèse, Paris, 1950.
9. COLLET (P.) et RABOUTOT (J.). — Bull. Soc. Sc. Vét. Lyon, 49^e année, 1947, 1 à 5, p. 104.
10. COLLET (P.) et THEOLEYRE (P.). — Bull. Soc. Sc. Vét. Lyon, 49^e année, 1947, 105, p. 128.
11. CONFINO (M.). — Lyon Pharmaceutique, janvier-février 1947, p. 8.
12. COUDERT (J.). — Ann. Bull. de Dermat., 8^e série, t. VI, n° 3, p. 169.
13. COULON (J.). — Etude des propriétés acaricides de l'H.C.H. Thèse, Lyon, 1950.
14. DALLEMAGNE (M.-J.) et PHILIPPOT (E.). — Experientia, 3, 118, 1947.
15. — Arch. Int. Pharmac. Lyon, 1948, 76, 274, 296.
16. DAUTREBANDE (J.). — Aérosols. Pr. Méd., 12, p. 178, 1944.
17. — Aérosols médicamenteux. Masson, Paris, 1946.

18. GUILHON (J.). — Rec. méd. vét. Alfort, septembre 1946.
 19. — Rec. méd. vét. Alfort, décembre 1948.
 20. — Aérosols médicamenteux. Cah. méd. vét., 1943, n^{os} 7, 8, 9, p. 61.
 21. LANGLAIS. — Production des aérosols. Revue pathol. comp., n^o 599, p. 320.
 22. LETARD (H.-M.) et Mlle de SACY. — Soc. biol., 1945, 139, 353-354.
 23. RABOUTOT (J.). — Thèse Doct. Vét., Lyon, juillet 1947.
 24. ROBIN et CAVAYE. — Des aérosols médicamenteux. Premiers essais d'application en thérapeutique vétérinaire. Rec. méd. vét., 1950, 126, 5.
 25. ROGIER (P.). — Contribution à la toxicité du gamma H.C.H. chez le chat. Administration par la voie intra-péritonéale. Thèse Doct. Vét. Lyon, juillet 1949.
 26. SALLES (P.). — Aérosols en clinique médicale. Revue path. comp., n^o 599, juillet 1948, p. 298.
 27. SLADE (R.). — The gamma isomer of benzene hexachloride. Chem. Trade J., 1945, t. 116, p. 279-281.
 28. TAYLOR (H.). — Chem. and Ind., 1946, 64, 314.
 29. THEOLEYRE (P.). — Contribution à l'étude de la toxicité de l'isomère gamma de l'hexachlorocyclohexane chez les carnivores domestiques. Thèse Doct. Vét. Lyon, juillet 1948.
 30. TIFFENEAU (R.). — Aérosols pharmacodynamiques. Prod. pharmac., mai 1948, 3, 199-205.
 31. — Aérosolthérapie. Atomes, septembre 1948, 3, 291-294.
 32. TRILLAT. — Aérosols microbiens. Rev. pathol. comp., 1939, n^o 510, p. 292.
 33. WELCH (H.). — Journ. of Econ. Entomology, vol. 41, n^o 1, février 1948.
-

TABLE DES MATIÈRES

AVANT-PROPOS	11
INTRODUCTION	13
DES AÉROSOLS	15
Définitions et propriétés des aérosols.....	17
Procédés de mesure des aérosols.....	21
Production des aérosols.....	22
Aérosols et micro-brouillards.....	23
L'inhalation des aérosols.....	24
L'HEXACHLOROCYCLOHEXANE	27
Généralités	27
Toxicité des différents isomères vis-à-vis des différents organismes.....	28
Mode d'action : mécanisme de l'intoxication.....	29
Toxicité pour les animaux supérieurs.....	30
Symptômes de l'intoxication.....	31
DES AÉROSOLS DE GAMMEXANÉ.....	33
Généralités	33
Symptômes généraux de l'intoxication.....	35
Schéma de l'intoxication.....	37
Evolution de l'intoxication.....	39
Lésions	39
Pathogénie de l'intoxication.....	41
OBSERVATIONS	43
CONCLUSION	49
BIBLIOGRAPHIE.....	50
